

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-292771

(43)公開日 平成11年(1999)10月26日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 33/44

識別記号

ADD

F I

A 6 1 K 33/44

ADD

審査請求 未請求 請求項の数5 F D (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平10-115931

(22)出願日 平成10年(1998)4月10日

(71)出願人 000001100

呉羽化学工業株式会社

東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号

(72)発明者 伊勢 道仁

埼玉県比企郡川島町大字下伊草133-7

(72)発明者 菅野 三喜男

東京都新宿区百人町3-26-1 201号

(72)発明者 後藤 寿美恵

東京都練馬区石神井台4-5-31-403

(74)代理人 弁理士 森田 憲一

(54)【発明の名称】 活性型ビタミンD代謝の改善剤

(57)【要約】

【課題】 経口薬として服用することにより、活性型ビタミンD<sub>3</sub> (1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール) 代謝を改善し、骨量の減少を抑制することが可能な医薬製剤を提供する。

【解決手段】 活性炭を有効成分とする。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性炭を有効成分とする、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール代謝の改善剤。

【請求項2】 活性炭が球形活性炭である、請求項1に記載の改善剤。

【請求項3】 活性炭を有効成分とする、骨量減少抑制剤。

【請求項4】 活性炭を有効成分とする、腎性骨異栄養症改善剤。

【請求項5】 活性炭を有効成分とする、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール活性化障害改善剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール代謝の改善剤及び骨量減少抑制剤に関する。本発明による前記の代謝改善剤は、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールの代謝（特に、その活性化障害）に関連する疾病、例えば、腎性骨異栄養症の治療に有効に使用することができる。

## 【0002】

【従来の技術】生体内の骨代謝において重要な役割を果たしている活性型ビタミン $D_3$ 、すなわち $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール（ $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン $D_3$ ；以下、 $1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ - $D_3$ と称することがある）は、肝臓での $25$ 位-水酸化及び腎臓での $1\alpha$ 位-水酸化による活性化を経て生成される。従って、肝機能や腎機能が低下すると、血液中の $1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ - $D_3$ の濃度は低下する。例えば、腎機能低下に伴う $1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ - $D_3$ の濃度の低下は、近位尿細管での $1\alpha$ -ヒドロキシラーゼ活性の低下が、リン排泄障害に伴う高リン血症の影響により更に減弱して、 $1\alpha$ 位-水酸化の障害が起きるためである。特に、末期腎不全になると、血漿中の $1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ - $D_3$ の濃度は、著しく低値となる。腎不全における活性型ビタミン $D_3$ 、すなわち $1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ - $D_3$ の欠乏は、腸管でのカルシウム吸収の低下や、副甲状腺ホルモン（PTH）に対する骨の反応性の低下を招き、低カルシウム血症を生ずる。この低カルシウム血症による刺激と、活性型ビタミン $D_3$ による直接的な副甲状腺ホルモンの抑制作用の低下などから二次性副甲状腺機能亢進症が惹起され、これらが腎性骨異栄養症の主因と考えられている。

【0003】腎性骨異栄養症は、その成因及び骨組織像により、線維性骨炎型、混在型、低代謝回転型、及び軽度変化型等に分類されており、骨量が減少する骨粗鬆症とは異なり、骨質に変化をきたす疾患と考えられている。骨生検材料の観察からは、骨病変の程度に差はあるものの、腎不全患者のほとんどの症例に異常があると考えられている。一方、最近の単一波長の光子エネルギーを用いる骨量測定技術の進歩により、骨量の定量的な取

り扱いが可能となった。この方法は、従来のX線所見や骨組織所見と異なり、骨全体の骨量を定量的に測定することができるので、臨床上有用性の高いものである。その骨量測定技術を用いた結果、腎性骨異栄養症患者に骨量減少があることも明らかにされた。しかし、その病態については、血液中の無機成分、有機成分、あるいはホルモン類との関連を含めて、未だに不明な点があり、今後の研究に解明を待たねばならない。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】腎性骨異栄養症に対する従来の治療としては、活性型ビタミン $D_3$ 、製剤、カルシウム製剤、又はカルシトニン製剤等の投与が行われてきた。しかしながら、従来の治療剤には、それら単独で、副作用を伴わずに骨質を改善することができたり、骨量減少抑制効果を示すものではなく、腎性骨異栄養における安全性の高い、骨質改善とともに骨量減少を抑制する薬剤の開発が望まれていた。また、特開平7-10761号公報には、 $24, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分とする腎性骨異栄養症改善剤が記載されているが、本発明者は、それとは異なる観点から、新たな腎性骨異栄養症改善剤の開発に取り組んだ。こうした状況の中で、本発明者は、腎不全モデルラットを用いて、安全性の高い新たな腎性骨異栄養症改善剤の開発に取り組んだところ、医療用活性炭製剤の経口投与により、腎疾患における $1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ - $D_3$ の活性化障害が改善されると共に、骨量の減少が抑制されることを見出した。本発明は、こうした知見に基づくものである。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】従って、本発明は、活性炭を有効成分とする、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール代謝の改善剤に関する。また、本発明は、活性炭を有効成分とする、骨量減少抑制剤、腎性骨異栄養症改善剤及び $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール活性化障害改善剤にも関する。以下、本明細書において、本発明に係る前記「 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール代謝改善剤」、本発明に係る前記「骨量減少抑制剤」、本発明に係る前記「腎性骨異栄養症改善剤」、及び本発明に係る「 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール活性化障害改善剤」を、集合的に「本発明の医薬製剤」と称する。

## 【0006】

【発明の実施の形態】本発明の医薬製剤の有効成分である活性炭としては、医療用に使用することが可能な活性炭であれば特に限定されるものではないが、経口投与用活性炭、すなわち、医療用に内服使用することが可能な活性炭が好ましい。前記活性炭としては、例えば、粉末状活性炭又は球形活性炭を用いることができる。粉末状活性炭としては、従来から解毒剤として医療に用いられている公知の粉末状活性炭を用いることができるが、副

作用として便秘を引き起こす場合があるので、球形活性炭を用いるのが好ましい。

【0007】球形活性炭としては、医療用に内服使用することが可能な球形の活性炭であれば特に限定されない。この球形活性炭は吸着能に優れていることが好ましい。そのため、前記球形活性炭は、好ましくは直径0.05～2mm、より好ましくは0.1～1mmの球形活性炭である。また、好ましくは比表面積が500～2000m<sup>2</sup>/g、より好ましくは700～1500m<sup>2</sup>/gの球形活性炭である。また、好ましくは細孔半径100～75000オングストロームの空隙量が0.01～1ml/g、より好ましくは0.05～0.8ml/gの球形活性炭である。なお、上記の比表面積は、自動吸着量測定装置を用いたメタノール吸着法により測定した値である。空隙量は、水銀圧入ポロシメータにより測定した値である。前記の球形活性炭は、粉末活性炭に比べ、服用時に飛散せず、しかも、連続使用しても便秘を惹起しない点で有利である。直径が0.05mm未満の場合は、便秘などの副作用の除去に十分な効果がなく、2mmを超える場合は、服用し難いだけでなく、目的とする薬理効果も迅速に発現されない。球形活性炭の形状は、重要な因子の1つであり、実質的に球状であることが重要である。球形活性炭の中では、後述の石油系ピッチ由来の球形活性炭が真球に近いため特に好ましい。

【0008】球形活性炭の製造には、任意の活性炭原料、例えば、オガ屑、石炭、ヤシ殻、石油系若しくは石炭系の各種ピッチ類又は有機合成高分子を用いることができる。球形活性炭は、例えば、原料を炭化した後に活性化する方法によって製造することができる。活性化の方法としては、水蒸気賦活、薬品賦活、空気賦活又は炭酸ガス賦活などの種々の方法を用いることができるが、医療に許容される純度を維持することが必要である。

【0009】球形活性炭としては、炭素質粉末からの造粒活性炭、有機高分子焼成の球形活性炭及び石油系炭化水素（石油系ピッチ）由来の球形活性炭などがある。炭素質粉末からの造粒活性炭は、例えば、タール、ピッチ等のバインダーで炭素質粉末原料を小粒球形に造粒した後、不活性雰囲気中で600～1000℃の温度に加熱焼成して炭化し、次いで、賦活することにより得ることができる。賦活方法としては、水蒸気賦活、薬品賦活、空気賦活又は炭酸ガス賦活などの種々の方法を用いることができる。水蒸気賦活は、例えば、水蒸気雰囲気中、800～1100℃の温度で行われる。

【0010】有機高分子焼成の球形活性炭は、例えば、特公昭61-1366号公報に開示されており、次のようにして製造することが可能である。縮合型又は重付加型の熱硬化性プレポリマーに、硬化剤、硬化触媒、乳化剤などを混合し、攪拌下で水中に乳化させ、室温又は加温下に攪拌を続けながら反応させる。反応系は、まず懸濁状態になり、更に攪拌することにより熱硬化性樹脂球

状物が出現する。これを回収し、不活性雰囲気中で500℃以上の温度に加熱して炭化し、前記の方法により賦活して有機高分子焼成の球形活性炭を得ることができる。石油系ピッチ由来の球形活性炭は、直径が好ましくは0.05～2mm、より好ましくは0.1～1mm、比表面積が好ましくは500～2000m<sup>2</sup>/g、より好ましくは700～1500m<sup>2</sup>/g、細孔半径100～75000オングストロームの空隙量が好ましくは0.01～1ml/gである。この石油系ピッチ由来の球形活性炭は、例えば、以下の2種の方法で製造することができる。

【0011】第1の方法は、例えば、特公昭51-76号公報（米国特許第3917806号明細書）及び特開昭54-89010号公報（米国特許第4761284号明細書）に記載されているように、まず、熔融状態で小粒球形としたピッチ類を酸素により不融化した後、不活性雰囲気中で600～1000℃の温度に加熱焼成して炭化し、次いで、水蒸気雰囲気中で850～1000℃の温度で賦活する方法である。第2の方法は、例えば、特公昭59-10930号公報（米国特許第4420433号明細書）に記載されているように、まず、熔融状態で紐状としたピッチ類を破碎した後、熱水中に投入して球状化し、次いで、酸素により不融化した後、上記の第1の方法と同様の条件で炭化、賦活する方法である。

【0012】本発明において有効成分の球形活性炭としては、（1）アンモニア処理などを施した球形活性炭、（2）酸化及び／又は還元処理を施した球形活性炭なども使用することができる。これらの処理を施すことのできる球形活性炭は、前記の石油系ピッチ由来の球形活性炭、炭素質粉末の造粒活性炭、有機高分子焼成の球形活性炭の何れであってもよい。

【0013】前記のアンモニア処理とは、例えば、球形活性炭を、1～1000ppmのアンモニアを含有するアンモニア水溶液で、アンモニア水溶液と球形活性炭の容量比を2～10として、10～50℃の温度で、0.5～5時間処理することからなる。前述の石油系ピッチ由来の球形活性炭にアンモニア処理を施した活性炭としては、特開昭56-5313号公報（米国特許第4761284号明細書）に記載の球形活性炭を挙げることができる。例えば、アンモニア処理が施された球形活性炭としては直径が0.05～2mm、好ましくは0.1～1mm、比表面積が500～2000m<sup>2</sup>/g、好ましくは700～1500m<sup>2</sup>/g、細孔半径100～75000オングストロームの空隙量が0.01～1ml/g、pHが6～8の球形活性炭を例示することができる。

【0014】前記の酸化処理とは、酸素を含む酸化雰囲気中で高温熱処理を行なうことを意味し、酸素源としては、純粋な酸素、酸化窒素又は空気などを用いることが

できる。また、還元処理とは、炭素に対して不活性な雰囲気中で高温熱処理を行なうことを意味し、炭素に対して不活性な雰囲気は、窒素、アルゴン若しくはヘリウム又はそれらの混合ガスを用いて形成することができる。

【0015】前記の酸化処理は、好ましくは酸素含有量0.5～25容量%、より好ましくは酸素含有量3～10容量%の雰囲気中、好ましくは300～700℃、より好ましくは400～600℃の温度で行われる。前記の還元処理は、好ましくは700～1100℃、より好ましくは800～1000℃の温度で不活性雰囲気中で

行われる。  
【0016】前述の石油系ピッチ由来の球形活性炭に酸化及び／又は還元処理を施した例としては、特公昭62-11611号公報（米国特許第4681764号明細書）に記載の球形炭素質吸着剤を挙げることができる。酸化及び／又は還元処理が施された球形活性炭としては、直径が0.05～2mm、好ましくは0.1～1mm、比表面積が500～2000m<sup>2</sup>/g、好ましくは700～1500m<sup>2</sup>/g、細孔半径100～75000オングストロームの空隙量が0.01～1ml/gである球形活性炭が好ましい。

【0017】本発明の1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール代謝改善剤〔すなわち、1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>代謝改善剤〕は、ヒトをはじめとする哺乳動物における1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>代謝異常に関連する疾患（特には、その活性化障害）の治療に有用である。1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>活性化障害に関連する疾患としては、例えば、腎性骨異常栄養症を挙げることができる。その他の1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>代謝異常に関連する疾患としては、例えば、悪性腫瘍を挙げることができる。

【0018】また、本発明の骨量減少抑制剤は、ヒトをはじめとする哺乳動物において、骨量減少が観察される疾病の治療に有用である。骨量減少が観察される疾病としては、前記の腎性骨異常栄養症の他に、例えば、骨粗鬆症を挙げることができる。

【0019】本発明の医薬剤は、好ましくは経口的に投与される。その投与量は、対象（哺乳動物、特にはヒト）、年齢、個人差、及び／又は病状などに依存する。例えば、ヒトの場合の1日当たりの投与量は、通常、球形活性炭量として0.2～20gであるが、症状により、投与量を適宜増減してもよい。また、投与は1回又は数回に分けて行なってもよい。球形活性炭は、そのまま投与してもよいし、活性炭剤として投与してもよい。球形活性炭をそのまま投与する場合、球形活性炭を飲料水などに懸濁したスラリーとして投与することもできる。

【0020】活性炭剤における剤形としては、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、スティック剤、分包包装体又は懸濁剤などの任意の剤形を採用することができる。

カプセル剤の場合、通常のゼラチンカプセルの他、必要に応じ、腸溶性のカプセルを用いることもできる。顆粒、錠剤又は糖衣錠として用いる場合は、体内で元の微小粒子に解錠されることが必要である。活性炭剤中の球形活性炭の含有量は、通常1～100%である。本発明において、好ましい活性炭剤は、カプセル剤、スティック剤又は分包包装体である。これらの剤形の場合、球形活性炭は、そのまま容器に封入される。

【0021】

【実施例】以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例1】《球形活性炭の調製》ナフサ熱分解により生成した軟化点182℃、キノリン不溶分10重量%、H/C=0.53のピッチ75kgにナフタリン25kgを、攪拌翼のついた内容積300リットルの耐圧容器に導入し、210℃に加熱溶解混合し、80～90℃に冷却して押出紡糸に好適な粘度に調整し、径1.5mmの孔を100個有する下部の口金から50kg/cm<sup>2</sup>の圧力下にピッチ混合物を5kg/minの割合で押出した。押出した紐状ピッチは、約40°の傾斜を有するプラスチック製の樋に沿って10～25℃の冷却槽に流入する。樋には流速3.0m/secの水を流下することにより、押出直後の紐状ピッチは連続的に延伸される。冷却槽には径500 $\mu$ mの紐状ピッチが集積する。水中に約1分間放置することにより紐状ピッチは固化し、手で容易に折れる状態のものが得られる。この紐状ピッチを高速カッターに入れ水を加える。10～30秒間攪拌すると紐状ピッチの破砕は完了し、棒状ピッチとなる。顕微鏡で観察すると円柱の長さとの比は平均1.5であった。

【0022】次にこの棒状ピッチを濾別し、90℃に加熱した0.5%ポリビニルアルコール水溶液1kg中に棒状物100gを投入し、溶解し、攪拌分散し、冷却して球形粒子を形成した。大部分の水を濾別した後、得られた球形粒子を抽出器に入れ、ヘキサンを通過してナフタレンを抽出除去し、通風乾燥した。次いで、流動床を用いて、加熱空気を流通して25℃/Hrで300℃まで昇温し、更に300℃に2時間保持して不融化した。続いて、水蒸気中で900℃まで昇温し、900℃で2時間保持して炭化賦活を行ない、多孔質の球形活性炭を得た。得られた球形活性炭の直径は0.05～1.0mmであり、こうして得られた球形活性炭を流動床を用いて、600℃で酸素濃度3%の雰囲気中で3時間処理した後、窒素雰囲気中で950℃まで昇温し、950℃で30分間保持して、酸化及び還元処理を施した石油系ピッチ由来の球形活性炭（以下、試料1と称す）を得た。この球形活性炭の直径は0.05～1mmであった。なお、ラット（Cpb：WU：ウイスターランダム）への経口投与による急性毒性試験では、毒性試験法ガイドラ

イン（薬審第118号）による最大投与量（雌雄ラット5000mg/kg）においても異常は観察されなかった。

# 【0023】

【実施例2】《球形活性炭投与による活性型ビタミンD<sub>3</sub>及び骨量の増加作用》本実施例においては、球形活性炭として前記製造例1で得た試料1を用いた。8週齢のLewis雄ラットにアドリアマイシン（アドリアシン、協和発酵）を3mg/kgの量で尾静脈投与し、更にその2週経過後にアドリアマイシン2mg/kgを尾静脈投与して、腎不全ラットを作製した。2回目の投与から2週間経過した時点において、対照群（7匹）と球形活性炭投与群（7匹）とに分けた。この際、尿タンパク質排泄量を基準にして、両群間に隔たりがないようにした。これ以降24週間にわたり、対照群には通常餌を与え、球形活性炭投与群には通常餌に加えて球形活性炭を体重100g当たり0.4g/日の量で経口摂取させた。24週目に麻酔下で採血して血清生化学的分析を行った。また、大腿骨を摘出し、骨量定量装置〔二重エネルギーX線吸収測定法（DEXA）〕により大腿骨近位

端の骨量を測定した。その結果、血清中の活性型ビタミンD<sub>3</sub>〔1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>〕の量（平均±SD）は、  
対照群：9.7±2.6（pg/ml）、  
投与群：18.3±7.2（pg/ml）

となり、統計学的に有意差があった（p<0.01）。

また、骨量（平均±SD）は、

対照群：144±6（mg/cm<sup>2</sup>）、

投与群：152±6（mg/cm<sup>2</sup>）

となり、統計学的に有意差があった（p<0.01）。

すなわち、対照群と比較して、投与群において改善が認められた。以上のように、球形活性炭群において統計学的に有意に血清中の活性型ビタミンD<sub>3</sub>〔1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>〕及び骨量が増加していた。

# 【0024】

【製剤調製例1】《カプセル剤の調製》前記製造例1で得た球形活性炭200mgをゼラチンカプセルに封入してカプセル剤を調製した。

# 【0025】

【製剤調製例2】《スティック剤の調製》前記製造例1で得た球形活性炭2gを積層フィルム製スティックに充填した後、ヒートシールしてスティック剤とした。

# 【0026】

【発明の効果】本発明による医薬製剤を、例えば、経口薬として、腎性骨異常栄養症患者、又はビタミンD<sub>3</sub>活性化障害患者が服用することにより、特別な副作用を起こさずに腎性骨異常栄養症やビタミンD<sub>3</sub>活性化障害を有効に治療することができる。また、本発明の医薬製剤は、長期間連続して用いることができる。

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年8月11日(2005.8.11)

【公開番号】特開平11-292771

【公開日】平成11年10月26日(1999.10.26)

【出願番号】特願平10-115931

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 33/44

【F I】

A 6 1 K 33/44 A D D

【手続補正書】

【提出日】平成17年1月26日(2005.1.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

本発明の $1\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール代謝改善剤〔すなわち、 $1\alpha$ , 25-(OH) $_2$ -D $_3$ 代謝改善剤〕は、ヒトをはじめとする哺乳動物における $1\alpha$ , 25-(OH) $_2$ -D $_3$ 代謝異常に関連する疾患（特には、その活性化障害）の治療に有用である。 $1\alpha$ , 25-(OH) $_2$ -D $_3$ 活性化障害に関連する疾患としては、例えば、腎性骨栄養症を挙げることができる。その他の $1\alpha$ , 25-(OH) $_2$ -D $_3$ 代謝異常に関連する疾患としては、例えば、悪性腫瘍を挙げることができる。